

ショックにおける心収縮性障害

坂本篤裕*, 小川 龍*

はじめに

ショックの進展に関与するのか、ショックの終末像のひとつとして認められるのかという問題は、一般にショック時には最終的に心収縮性障害が認められるとされている。その原因としては、敗血症性またはエンドトキシンショックで古くから報告されている心筋抑制物質としての peptide^{1,2)}、虚血再灌流にともなう活性化好中球の関与³⁾、さらに近年では生体の過剰な炎症反応に伴うサイトカインや過剰産生された一酸化窒素 (NO) の関与も報告されている^{4,5)}。同様な反応は敗血症性ショックのみならず、全身炎症反応を惹起する出血、内臓虚血等でも起こりうる。

臨床ショック時の循環維持には、輸液・輸血による前負荷の保持に加えて、心拍出量、血圧、臓器血流等の諸指標をもとに適切な心機能保持が要求される⁶⁾。また、酸素消費量の累積不足量や持続時間を考慮して、酸素運搬能を正常以上に保つ方が有用であるという観点から、心機能の積極的な補助が推奨されてきている^{7,8)}。一方、実際の心収縮機能指標は、心臓の負荷条件等により影響され、その評価が非常に難しく、真の心筋収縮性の異常に対して、適切な補助が行われているか否かは不明である。

ショック時の心筋収縮力を考える上で未解決の問題点として、1) ショック時に心収縮力は抑制されるのか？ また、それはショックのどの時期に起こり、ショックの進展に関与するのか？ 2) 臨床上的で心収縮力指標として、適切なものはなにか？ 3) 心収縮抑制因子としては何が重要か？ 4) 実際に心筋収縮力を増加させるには何がよいのか？

5) 心筋抑制物質を抑制するにはどうしたらよいのか？ 6) 一旦傷害された心筋細胞に対する変力作用薬の心筋細胞に及ぼす影響は？ といったことがあげられる。

本稿では各種ショック状態における真の心収縮力抑制がどの程度なのかを検討するための方法として、ショックモデルにおける循環変化とその摘出心収縮力特性を比較検討し、ショック時の心収縮力変化について再考した。

ショック時に心収縮力は抑制されるか？

ショック時の心機能に関する古い研究では、種々のショックにおいて、心機能は抑制され、その原因としては、冠血流の減少や、アシドーシス等の代謝性因子、さらには内臓虚血に伴う心筋抑制物質が原因であると報告された^{9~12)}。一方で、エンドトキシンショック時の循環抑制は、心収縮力抑制ではなく、静脈灌流の減少によるとの報告¹³⁾や、逆に心筋収縮力が増加しているとの報告¹⁴⁾もある。出血性ショックにおいても、ショック中に心筋収縮力は増加しているとの報告¹⁵⁾もある。また、内臓虚血性ショックにおいても、ショック初期から末期まで心収縮力は変化しないとの報告¹⁶⁾や、逆に増加するとの報告¹⁷⁾もある。

心筋収縮力状態に関したこれらの矛盾した報告がみられる要因としては、実験系・目的の違い、*in vitro* か *in vivo* での評価の違い、心機能をショックのどの時期でみているのかの違いもさることながら、特に心収縮力の評価法の違いによるところが大きい。すなわち、変動する種々の要因に対してどれ程心収縮力自体を独立して評価できているかである¹⁸⁾。臨床上有るいは *in vivo* 実験で用いられる心収縮力諸指標は、大きく4つの要素、すなわち、①前負荷、後負荷、心拍数の変化 ②

*日本医科大学麻酔科学教室

交感神経緊張度の変化 ③循環カテコラミン量の変化 ④心室コンプライアンスの変化に影響され、特に、ショック時のような循環動態の変動が激しい場合に真の心収縮力評価が非常に難しくなる。

各種ショックモデル摘出心での心収縮力変化

in vivo における種々の心収縮力修飾因子の影響を除くため、各種ショックモデルにおいて一定時間後に心臓を摘出し、心灌流下に心収縮力を比較した(各 n = 3 ~ 5)。灌流方法は過去の報告¹⁹⁾に従い、摘出心を 2℃の Krebs-Henseleit bicarbonate 溶液にて心停止させた後、大動脈および左房カニューレーションを行い working heart 灌流(左房圧15 cm H₂O)とした。15分間の灌流の後、左房圧変化に対する心機能変化を計測した。また、心収縮力抑制における一酸化窒素(NO)の関与を検討するため、NO 合成酵素阻害薬の L-NAME 投与(ショック開始より1時間毎に10 mg/kg 静注)による循環系変化、ならびに、ショック時 NO 産生の指標として、核磁気共鳴装置による nitrosyl-hemoglobin (NO-Hb) 濃度測定を行った。

1) エンドトキシンショック (ETX) の心収縮力変化(図1, 2)：ペントバルビタール麻酔下に Lipopolysaccharide (LPS) 12 mg/kg を静注し、2, 4, 6 時間後に心臓を摘出した。LPS 投与後より平均血圧は経時的に低下したが、L-NAME 投与により、5 時間後まで血圧の低下を阻止し得た。摘出心の心収縮力は時間経過とともに低下したが、L-NAME 投与群では、LPS 投与2 時間ごと同様

な心収縮力を維持した。

2) 出血性ショック (HEM) の心収縮力変化(図3, 4)：ペントバルビタール麻酔下に Wigger の方法での脱血により、平均血圧30 mmHg を150分間維持した後、脱血量の2 倍の乳酸化リンゲル液とともに返血した。返血とともに平均血圧は、一時的に上昇するも、時間経過とともに低下した。L-NAME 投与により、いずれの時間においても血圧低下を阻止した。摘出心の心収縮力は、返血後2 時間までは、変化なく、時間経過とともに低下したが、ETX での同様な血圧低下に比較して、返血6 時間後でも比較的保たれていた。L-NAME 投与群では、返血6 時間後でも、対照値と有意差を認めなかった。

3) 内臓虚血再灌流 (SAO) の心収縮力変化(図5, 6)：ペントバルビタール麻酔下に腹腔動脈および上腸管膜動脈を閉塞し、30分後に再灌流させた。再灌流直後に平均血圧は一時的に低下した後、再灌流1 時間後若干上昇し、その後、時間経過とともに低下した。L-NAME は一時的に血圧を対照値に復するが、最終的に非投与群と同様に血圧が低下した。摘出心の心収縮力は、虚血中、虚血後2, 4 時間さらに L-NAME 投与群ともに有意な変化を示さなかった。

4) 摘出心における冠動脈血流 (CoF) /大動脈血流 (AoF) 比：対照群における CoF および AoF は左房圧15 cmH₂O でそれぞれ26 ± 6, 69 ± 9 ml/分で、CoF/AoF 比は37 ± 9 %であった。ETX および HEM では、心摘出時間経過とともに

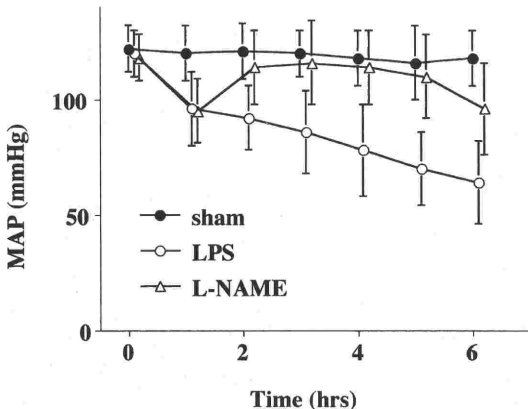


図1 エンドトキシンショックモデルでの平均血圧の変動

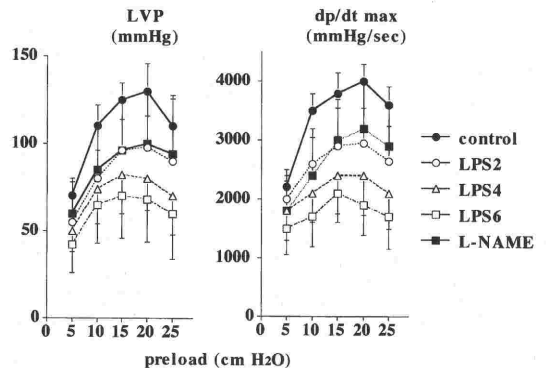


図2 エンドトキシンショックモデル摘出心の心収縮力変化

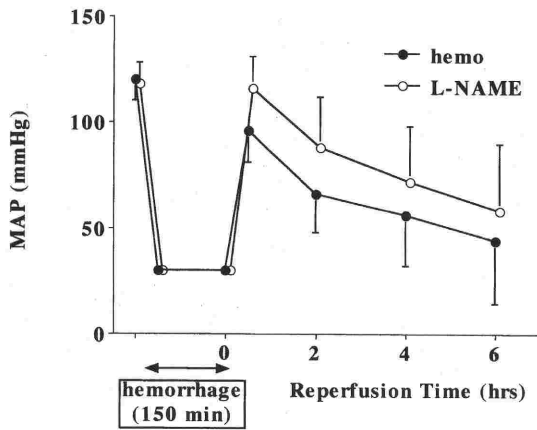


図3 出血性ショックモデルでの平均血圧の変動

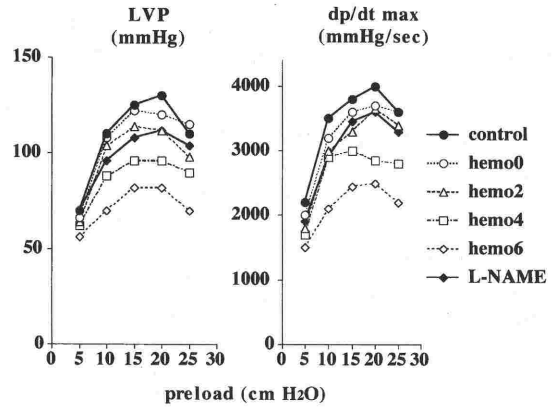


図4 出血性ショックモデル摘出心の心収縮力変化

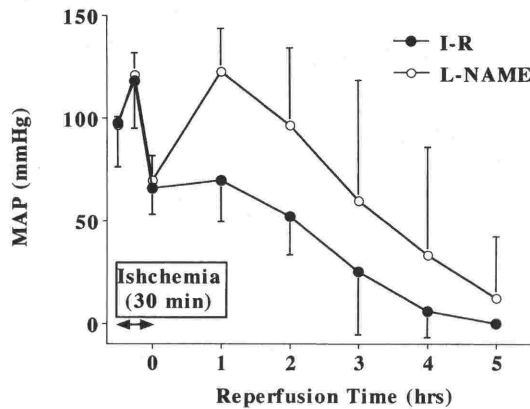


図5 内臓虚血モデルでの平均血圧の変動

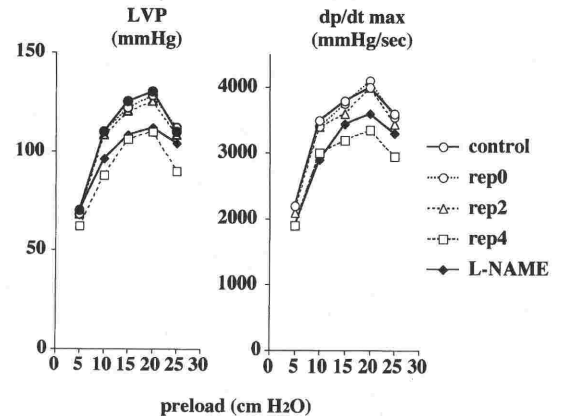


図6 内臓虚血モデル摘出心の心収縮力変化

CoF, AoFは減少し, SAOでは変化しなかったが, CoF/AoF比はいずれも33-41%で推移し, 群間ならびに時間経過に有意差を認めなかった。

5) ショック時のNO-Hbの変動: 各ショックモデルにおいて, 過去の報告²⁰⁾に従い, 大腿静脈血よりNO-HbをESRにより計測した(図7)。ETXでは, LPS投与2, 4, 6時間後にそれぞれ平均30, 380, 1300 μ Mと増加したが, HEMでは, 返血後2, 4時間では検出できず, 6時間後に平均60 μ Mであった。SAOでは, いずれの時間においても検出できなかった。

以上の結果からまとめると, 上記のモデルは, いずれも6-10時間以内に死亡する極めて重篤な

ショックモデルであるが, ①ショック中の心筋収縮力傷害は, ETXで認められるものの, HEMでは初期には認められず, また, SAOでは心収縮力が保たれており, HEMおよびSAOでは, 初期からの心収縮力傷害が不可逆性ショックに移行する要因としては考えにくい。②心収縮力抑制は, 冠血管障害に伴う血流の減少が主因であるとは考えにくい。③炎症反応の指標のひとつとしてNOが心収縮力抑制と関連がある。

これらの結果は, 心筋収縮力の指標としてEesを用いた研究¹⁸⁾やコントロールされたin vivoでの実験において²¹⁾, 出血性ショックや内臓虚血ショックの初期には心収縮力抑制が不可逆性ショッ

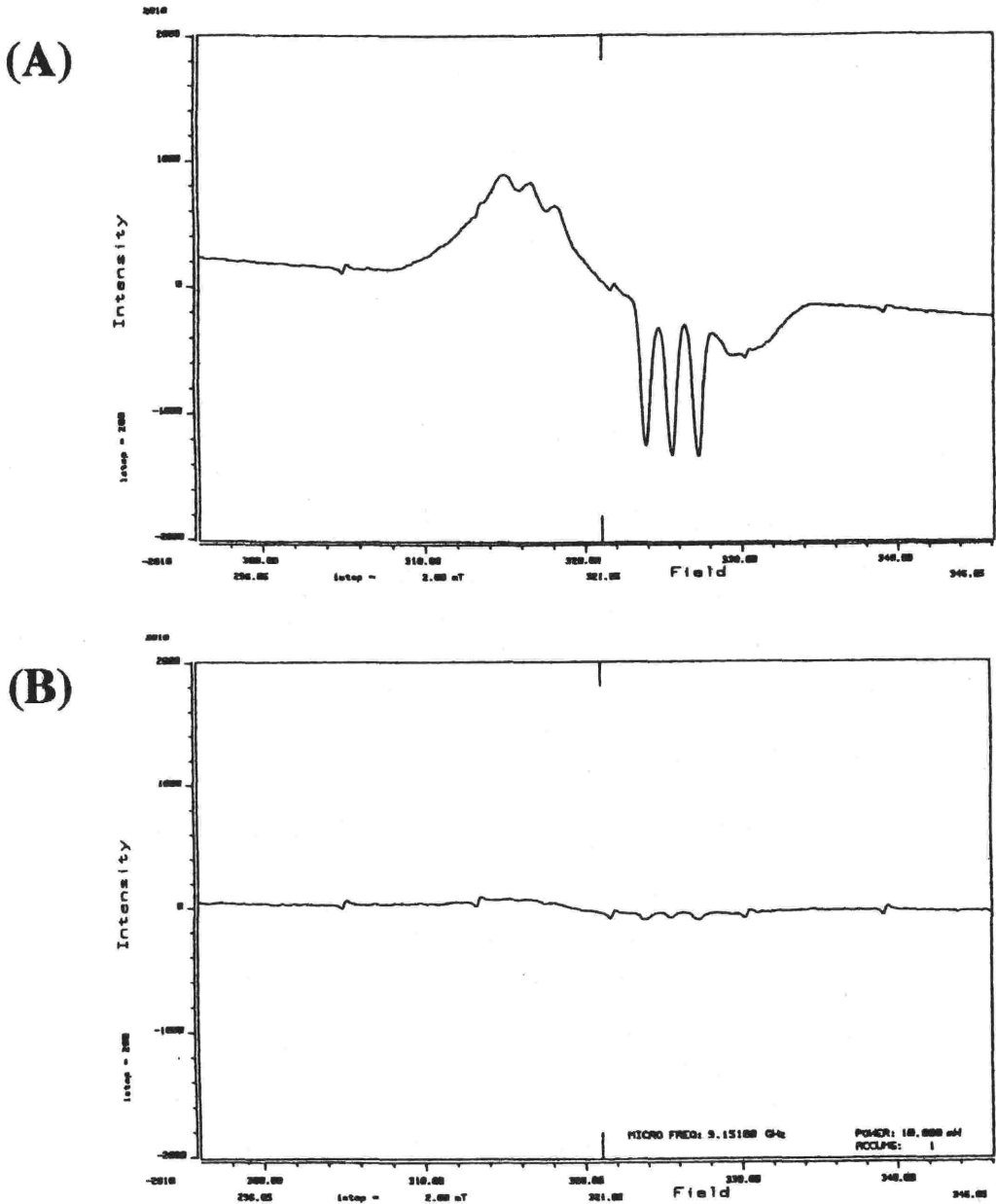


図7 ESRによる典型的 nitrosyl-hemoglobin スペクトラム
 (A) エンドトキシンショックにおけるLPS投与後6時間
 (B) 出血性ショックモデルにおける返血後6時間

クに進展する要因と考えられないとする研究を支持する。また、ショックに伴う炎症性メディエータを介したNO等の心筋抑制物質の重要性^{4,5)}を支持するものである。

全身性炎症反応の観点からみた心収縮力抑制

それぞれのショックモデルを比較検討したが、実際の臨床では、これらの病態は複雑に絡み合い、時間経過とショックの進展度が問題となって

くる。出血性ショックにおける全身性の虚血再灌流は、種々の臓器において活性酸素を産生させ、好中球の遊走や接着因子の発現等に関与し、また、種々の炎症性メディエータを産生させうる。内臓虚血においても、活性酸素の発生や腸管からのエンドトキシン再吸収等が炎症性メディエータを誘導しうる。全身性の炎症反応を引き起こすに十分な時間をもつ、あるいは、治療により不可逆性の傷害を免れている状態では、エンドトキシンショックと同様な種々の炎症性メディエータを介した反応が惹起されうる²²⁾。全身性炎症反応による心機能傷害をとらえた最近の報告²³⁾でも、心収縮力低下は、低血圧による冠血流量低下より、炎症性メディエータを介した心筋における過剰なNOによることが報告されている。

おわりに

ショック時の心収縮力抑制につき、種々の因子に影響されない摘出心の心機能から検討したが、実際の臨床上のショック状態では、循環カテコラミンレベルや交感神経活動が非常に重要であり、臨床的に心収縮力を評価できる指標が必要である。また、ショック治療においては、心収縮力の低下時に積極的に循環補助を行うと同時に、全身炎症反応に伴う種々の心筋傷害因子に対する対策を検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Lefer AM : Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock. *Federation Proceedings* 29 : 1836-1847, 1970
- 2) Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, et al : A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 95 : 1072-1080, 1989
- 3) Kapoor R, Prasad K : Role of oxyradicals in cardiovascular depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: effect of SOD and catalase. *Circulatory Shock* 43 : 79-94, 1994
- 4) Schulz R, Panas DL, Catena R, et al : The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha. *B J Pharmacol* 114 : 27-34, 1995
- 5) Tao S, McKenna TM : In vitro endotoxin exposure induces contractile dysfunction in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 267 : H1745-1752, 1994
- 6) Shoemaker WC, Kram HB, Appel PL : Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and outcome prediction. *Crit Care Med* 18 : S19-25, 1990
- 7) Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, et al : Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respiratory Disease* 147 : 25-31, 1993
- 8) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB : Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 102 : 208-215, 1992
- 9) Markov AK, Ogleshorpe N, Young DB, et al : Irreversible hemorrhagic shock: treatment and cardiac pathophysiology. *Circulatory Shock* 8 : 9-19, 1981
- 10) Lefer AM : Interaction between myocardial depressant factor and vasoactive mediators with ischemia and shock. *Am J Physiol* 252 : R193-205, 1987
- 11) Lefer AM : Mechanisms of cardiodepression in endotoxin shock. *Circulatory Shock - Supplement* 1 : 1-8 artery occlusion shock. , 1979
- 12) Nightingale LM, Tambolini WP, Kish P, et al : Depression of left ventricular performance during canine splanchnic artery occlusion shock. *Circulatory Shock* 14 : 93-106, 1984
- 13) Abel FL, Beck RR : Portal venous compliance in canine endotoxin shock. *Circulatory Shock* 35 : 96-101, 1991
- 14) Kober PM, Thomas JX Jr., Raymond RM : Increased myocardial contractility during endotoxin shock in dogs. *Am J Physiol* 249 : H715-722, 1985
- 15) Alyono D, Ring WS, Chao RY, et al : Characteristics of ventricular function in severe hemorrhagic shock. *Surgery* 94 : 250-258, 1983
- 16) Hinshaw LB, Archer LT, Black MR, et al : Myocardial performance in splanchnic arterial occlusion shock. *J Surg Res* 15 : 417-428, 1973
- 17) Kober PM, Gibbons DA, Raymond RM : Increased inotropic state during splanchnic artery occlusion shock in the dog. *Circulatory Shock* 21 : 97-110, 1987
- 18) Raymond RM : When does the heart fail during shock? *Circulatory Shock* 30 : 27-41, 1990
- 19) 坂本篤裕, 蔡 明, 篁 武郎ら : Working Heart Preparation による心機能評価. *循環制御* 16 : 485-489, 1995
- 20) Cai M, Sakamoto A, Ogawa R : Inhibition of nitric oxide formation with L-canavanine attenuates endotoxin-induced vascular hyporeactivity in the rat. *Eur J Pharmacol* 295 : 215-220, 1996
- 21) Jacinto SM, Jandhyala BS : Comparative evaluation of the acute effects of oxygen free radicals on myocardial contractility in anesthetized dogs with those occurring in the early stages of splanchnic artery occlusion and hemorrhagic shock. *Free Radic Biol Med* 17 : 171-179, 1994
- 22) 坂本篤裕, 小川 龍 : Humoral mediators と SIRS. *活性酸素・フリーラジカル* 6 : 172-179, 1995
- 23) Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, et al : Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 27 : 155-167, 1995